

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-43183

⑬ Int.Cl.
C 07 D 311/16
A 61 K 31/495識別記号
101
ABF庁内整理番号
6640-4C
7252-4C⑭ 公開 昭和61年(1986)3月1日
審査請求 未請求 発明の数 5 (全15頁)

⑮ 発明の名称 新規2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体、その製法およびこれを含有する抗アレルギー性疾患治療剤

⑯ 特 願 昭60-168056

⑰ 出 願 昭60(1985)7月29日

優先権主張 ⑯ 1984年7月28日 ⑯ 西ドイツ (DE) ⑯ P3427985.7

⑱ 発明者 エルンスト・クリスチ ドイツ連邦共和国マンハイム1・ベートーヴェンシュトラ
ヤン・ヴィツチ 一セ 2
⑲ 出願人 ベーリンガー・マンハ ドイツ連邦共和国マンハイム31・ザントホーフエルストラ
イム・ゲゼルシャフ 一セ 116
ト・ミット・ベシユレ
ンクテル・ハフツング⑳ 代理人 弁理士 矢野 敏雄 外1名
最終頁に続く

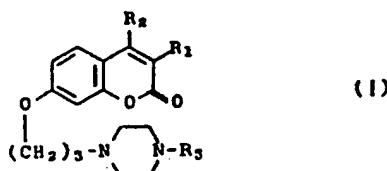
明細書

1 発明の名称

新規2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体、その製法およびこれを含有する抗アレルギー性疾患治療剤

2 特許請求の範囲

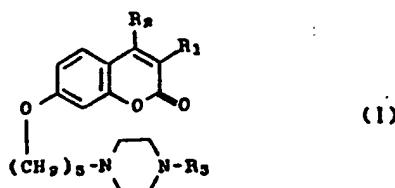
1 一般式:



[式中 R₁ は結合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより置換されている低級アルキル基を表わし、R₂ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わすか、または R₁ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わし、R₂ は場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより置換されている、低級アルキル基を表わし、R₃ は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよい、フェニル-またはベンジル基を表わす]で示される2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体ならびにその薬学的に耐容性の塩。]

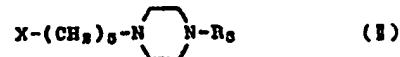
またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わすか、または R₁ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わし、R₂ は場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより置換されている、低級アルキル基を表わし、R₃ は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよい、フェニル-またはベンジル基を表わす]で示される2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体ならびにその薬学的に耐容性の塩。

2. 一般式：

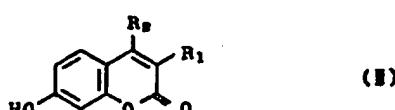


〔式中 R₁ は場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより置換されている低級アルキル基を表わし、R₂ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わすか、またはR₁ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル〕

キシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わし、R₂ は場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよい、フェニルにより置換されている低級アルキル基を表わし、R₃ は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニル-またはベンジル基を表わす〕で示される2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体ならびにその薬学的に耐容性の塩の製法において、一般式Ⅱ：

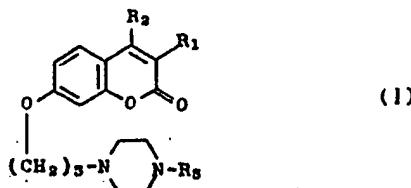


〔式中 R は上述のものを表わし、X は反応性基を表わす〕の化合物と、一般式Ⅲ：



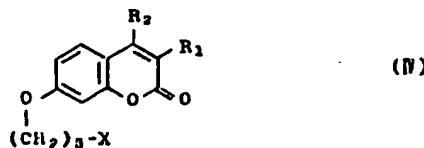
〔式中 R₁ および R₂ は上述のものを表わす〕の化合物と、自体公知の方法で総合させ、引続き所望により、得られた一般式Ⅰの化合物を、酸化または還元、加水分解、アルコール分解、アルキル化またはアシル化により、式Ⅰの他の化合物に変え、ならびに場合により得られた化合物を耐容性の塩に変えることを特徴とする、2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体の製法。

3. 一般式：



〔式中 R₁ は場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより置換されている低級アルキル基を表わし、R₂ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたは1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わすか、またはR₁ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わし、およびR₂ は場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンに

より置換されていてよいフェニルにより置換されている、低級アルキル基を表わし、R₅は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニル-またはベンジル基を表わす]で示される2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体ならびにその薬学的に認容性の塩の製法において、一般式IV:



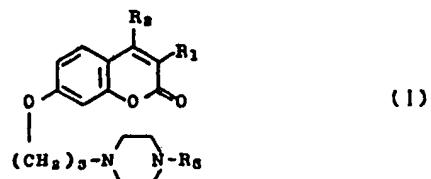
[式中R₁、R₂およびXは上述のものを表わす]の化合物と、一般式V:



[式中R₃は上述のものを表わす]の化合物とを自体公知の方法で結合させ、引続き所望により、得られた式Iの化合物を、酸化また

は還元、加水分解、アルコール分解、アルキル化またはアシル化により式Iの他の化合物に変え、ならびに場合により得られた化合物を認容性の塩に変えることを特徴とする、2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体の製法。

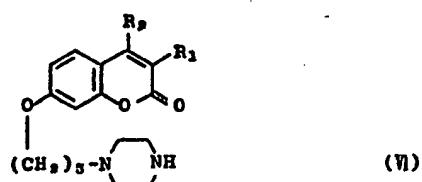
4. 一般式:



[式中R₁は結合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより結合により置換されている低級アルキル基を表わし、R₂はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わすか、またはR₁はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチルアシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わし、R₂は結合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより置換されている低級アルキル基を表わし、R₃は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニル-またはベンジル基を表わす]で示される2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体ならびにその薬学的に認容性の塩の製法

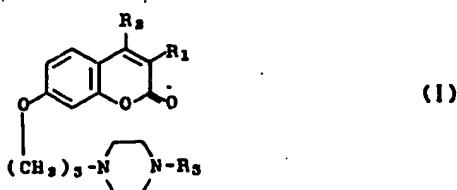
ル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わすか、またはR₁はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチルアシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わし、R₂は結合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより置換されている低級アルキル基を表わし、R₃は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニル-またはベンジル基を表わす]で示される2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体ならびにその薬学的に認容性の塩の製法

において、R₃が結合により置換されたベンジル基である場合、一般式VI:



[式中R₁およびR₂は上述のものを表わす]の化合物と、式X-R₃ [式中R₃およびXは上述のものを表わす]の化合物とを、自体公知の方法で結合させ、引続き所望により、得られた式Iの化合物を酸化または還元、加水分解、アルコール分解、アルキル化またはアシル化により、一般式Iの他の化合物に変え、ならびに場合により得られた化合物を認容性の塩に変えることを特徴とする、2H-1-ベンゾピラン-2-オン誘導体の製法。

5. 一般式:



[式中 R₁ は場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより場合により置換されている低級アルキル基を表わし、 R₂ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わすか、または R₁ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わす]

ノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わし、 R₂ は場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより置換されている低級アルキル基を表わし、 R₃ は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニル-またはベンジル基を表わす]で示される2-(1-ベンゾピラン-2-オニン誘導体ならびに常用の担持物質および助剤を含有することを特徴とする、抗アレルギー疾患治療剤。

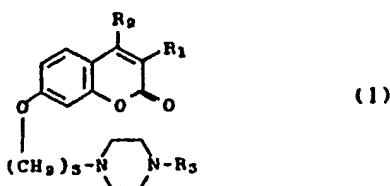
3 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、新規2-(1-ベンゾピラン-2-オニン誘導体、その製法およびこれを含有する抗アレルギー疾患治療剤に関する。

発明を達成するための手段

本発明の対象は、一般式1：



[式中 R₁ は場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより置換されている低級アルキル基を表わし、

R₂ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わすか、または

R₁ はトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキ

シメチル、アルコキシメチル、アシルオキシメチル；ハロゲンメチル、アミノメチル、モノ-またはジアルキルアミノメチル、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、または1つまたは2つの低級アルキルにより置換されていてよいカルバモイルを表わし、

R₂ は場合により、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニルにより置換されている低級アルキル基を表わし、

R₃ は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてよいフェニル-またはベンジル基を表わす]で示される新規2-(1-ベンゾピラン-2-オニン誘導体ならびにその薬学的に記載性の塩である。

低級アルキル基 R₁ または R₂ としてならびにフェニル基の置換基としては、1~6、特に1~4のC原子を有するようなもの、特にメチルおよびエチルが重要である。

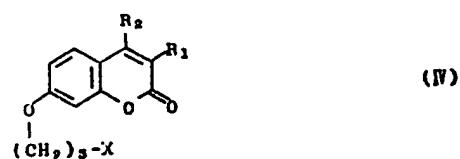
低級アルコキシ置換基は1~6、特に1~4

のC原子を含有し、有利にメトキシおよびエトキシである。アシルオキシメチルは、殊にペンザイルオキシ-、ビバロイルオキシ-およびアセチルオキシ-メチルを表わす。

アシルは1~6のC原子を含有し、有利にホルミル、アセチルおよびプロピオニル基である。ハロゲンは、全ての場合、フッ素、塩素および臭素を表わし、有利に塩素である。

アミノ基(またはアミド基)の有利な置換基はメチルおよびエチルである。アルコキシカルボニル基としては、メトキシ-およびエトキシカルボニルが有利である。

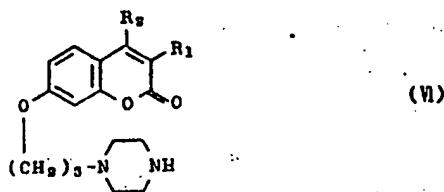
新規化合物は、経口および吸入適用後も、皮膚および気管支のアレルギー反応に強い抑制作用を行なう。これは抗原-または抗免疫グロブリンIgEにより惹起される種々の細胞、たとえばヒトの白血球からのヒスタミンおよびプロテイナーゼのような他のメディエーター(mediator)の遊離を抑制する。該化合物はさらにメディエーター、殊にヒスタミンに対し



〔式中R₁、R₂およびXは上述のものを表わす〕の化合物と、一般式V：



〔式中R₃は上述のものを表わす〕の化合物とを自体公知の方法で結合させるか、またはc) R₃が場合により置換されたベンジル基である場合には、一般式VI：



拮抗作用を有する。

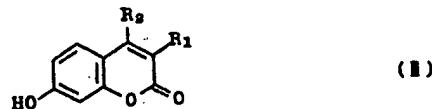
この作用に基づき、該化合物はまた抗炎症剤ともみなすこともできる。

一般式Iで示される化合物の製法は、

a) 一般式I：



〔式中R₅は上述のものを表わし、Xは反応性基を表わす〕の化合物とし、一般式II：



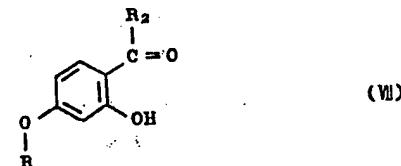
〔式中R₁およびR₂は上述のものを表わす〕の化合物とを自体公知の方法で結合させるか、または

b) 一般式IV：

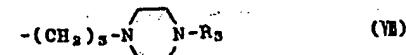
〔式中R₁およびR₂は上述のものを表わす〕の化合物と、式：X-R₃〔式中R₃およびXは上述のものを表わす〕の化合物とを自体公知の方法で結合させ、その後得られた生成物を、所望により薬学的に兼容性の良いに変えることを特徴とする。

反応性基Xとしては殊にハロゲンが挙げられる。

他面において、一般式Iの化合物は、一般式VII：



〔式中Rは水素原子、容易に除去しうる保護基(たとえばナトラヒドロビラニル、ベンジルまたはメチル)または基团S〕。

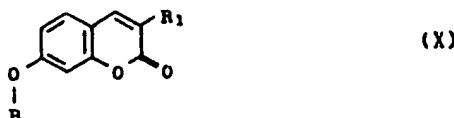


を表わす]の化合物を、一般式Ⅺ：



[式中 R_6 はカルボキシル官能基、エステル-またはニトリル基または官能基- $-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{R}_1$ を表わす]の化合物と結合させ、場合により保護基を除去し、生じるフェノールを a) または b) により反応させることにより製造することもできる。

R_1 がたとえばニトリル官能基のような電気陰性基を表わし、 R_2 は低級アルキル基または場合により置換されたベンジル基を表わす一般式 I で示される化合物は、一般式 X：



[式中 R は上述のものを表わす]の化合物からジアゾアルカンまたは場合により換置換された

フェニルジアゾメタンとの反応により製造できる。これはまた、クマリン環の 4 位におけるアルキル化ないしはベンジル化である。

一般式 I の化合物は、置換基 R_1 ないし R_2 に変化を行なうことによつても得られる。

このような変化は、

1. 酸化-または還元反応により、
2. 加水分解-またはアルコール分解反応により、
3. アルキル化-またはアシル化反応により行なうことができる。

このような変化の例は、カルボキシル官能基のヒドロキシメチル基への還元、ないしはヒドロキシメチル基のカルボキシル官能基への酸化、またたとえば N-ハロゲンイミドを用いる、メチル基のハロゲンメチル基への酸化である。上記 2 の例としては、ニトリル官能基のカルボンアミド、さらにカルボン酸への加水分解またはニトリル基のカルボン酸エステルへのアルコール分解も挙げられる。

3. によるアルキル化ないしはアシル化としてたとえばアルキル化剤によるヒドロキシメチル基のエーテル化またはアミノメチル官能基のアシル化によるカルボンアミドの形成が挙げられる。

a) ~ c) に記載された反応は、全て自体公知の方法により実施される。そこで、たとえば米国特許第 3,311,636 号明細書には、ヒドロキシサリチルアルデヒドの反応が記載され、米国特許第 3,053,679 号明細書には、水酸化アルカリの存在での 4-メチル-5,7-ジヒドロキシ-クマリンとアミノアルキルハロゲン化合物との反応が記載されている。

反応 a) ~ c) において遊離する酸 HX を捕捉するため、特に酸結合剤、たとえばアルカリ金属-またはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ金属-またはアルカリ土類金属水酸化物またはアルカリアルコートの存在で作業する。アミンアルキル化のために、酸受容体として第三アミンも適している。

反応媒体としては、有利にたとえばアセトン、ブタノン、ジメチルホルムアミド、低級アルコールのような不活性溶剤が使用され、アミノアルキル化のためにはテトラヒドロフランまたはジオキサンのような環状エーテルも使用される。

自体公知の閉環反応には酸性総合剤ならびにアルカリ性総合剤も使用される。酸性総合剤としては、たとえばガス状塩酸水素(総合によりたとえば塩化亜鉛のようなルイス酸の存在で)が挙げられる。塩基性総合剤としては、たとえばアルカリ金属-およびアルカリ土類金属水酸化物、アルカリアルコートおよびカルボン酸のアルカリ塩が使用される。

総合反応は有利に、たとえば氷酢酸のような液状反応媒体中(酸性総合のために)または水ないしアルコール中(塩基性総合のために)で実施される。個々の場合、このような総合は、しかし反応成分を約 220 °C の温度で一緒に浴融することにより行なわれ、その際たとえば酢酸ナトリウムのような触媒量の助剤の添加が必要

要であることが判明した。

ジアゾアルカンないしはフェニルジアゾメタンを用いるアルキル化ないしはベンジル化は、最初に、クリンギング (Clinging)、ディーン (Dean)、フートン (Houghton) およびパーク (Park) によってテトラヘドロンレタース (Tetrahedron Letters) 第15号 (1976年)、第1227~1228ページに記載された。反応は、テトラヒドロフランとエーテルから成る混合物中で0~20°Cの温度で行なわれる。

官能基 R_1 ないし R_2 の他の官能基への上述された変換のためには、有機化学の標準方法が使用される。

アルキル化をヒドロキシクマリン (方法a) またはビペラジン環 (方法bおよびc) で実施しようとする場合、アルキル化可能な官能基 R_1 ないし R_2 を最初に保護基により封鎖しなければならないことは明らかである。a, bまたはcにより反応を行なつた後、保護基を再び除

去する。

たとえば塩酸、硫酸、リン酸、乳酸、クエン酸またはアルキルスルホン酸のような薬学的に耐容性の無機または有機酸を用いて塩を製造するためには、物質を相当する酸と反応させることができる。

医薬の製造のためには、物質Iを自体公知の方法で、適当な薬学的担持物質、芳香物質、特殊物質および色素と混合し、たとえば緩和または錠衣膜として成形するか、または相当する助剤の添加下に、水またはたとえばオリーブ油のような油中に懸濁または溶解する。一般式Iの物質は、液状または固形で、錠口または非錠口的に適用することができる。注射媒体としては特に、注射液において常用の安定剤、溶解助剤および/または緩衝液を含有する水が使用される。この種の添加物はたとえば酒石酸塩-またはホウ酸塩-緩衝液、エタノール、ジメチルスルホキシド、錠形成剤 (たとえばエチレンジアミンテトラ酢酸)、粘度調節のための高分子ポ

リマー (たとえば液状ポリエチレンオキシド) または無水ソルビタンのポリエチレン誘導体である。

固形の担持物質は、たとえば、でんぶん、乳糖、マンニット、メチルセルロース、タルク、高分散性ケイ酸、高分子ポリマー (たとえばポリエチレングリコール) である。

錠口適用に適した調剤は、所望の場合には糖味-および甘味物質を含有してよい。外用のために、本発明による物質Iを、パウダーおよび軟膏の形で使用することもできる。このためには、これをたとえば、粉末状の生理学的に耐容性の希釈剤ないしは常用の軟膏基剤と混合する。

投与される用量は、投与者の年令、健康および体重、疾患の程度、場合により同時に実施される他の治療の種類、治療の頻度および所望の作用の強度に依存する。通常、活性化合物の、1日の配置は、0.1~50mg/kg体重である。通常、所望の結果を得るために、1日あたり1

回または数回の適用で、0.5~40、特に1.0~20mg/kg/日が有効である。

新規化合物のすぐれた作用は、受動性感作モルモットにおける、抗原誘発性気管支痙攣の抑制の比較により示される。特に試験は次のように行なつた。

抗血清の製造:

抗原を卵白アルブミンで2回再結晶する。抗原の生理食塩水 (5mg/ml) およびフロイントの完全アジュバントの等量を乳化し、成長雄モルモットの各々の後足に注射した [ディビス (Davies) およびジョンソン (Johnson) : インターナシオナル アルキーフス オブ アレルギー アンド アプライド イムノロジー (Int. Arch. Allergy)、第41巻、第648~654ページ、1971年]。

動物を採血し、凍結された血清を-20°Cで貯蔵した。

受動性感作:

希釈率1:5日の抗血清0.5mlの注射液を、

チャレンジ前24~48時間に静脈内投与した。モルモットを、ペントバルビトンナトリウム(40mg/kg i.p.)で麻酔をかけた。カニューレを、気管および頸静脈につなぎ、肺を72拍/分の割合かつ6~8mlの一定拍出量でポンプでふくらませた。

卵アルブミンの静脈内注射により惹起された気管支痙攣を、コンクエット・レスラー(Konsett Roessler)により発表され[気管支筋肉で調べるための試験装置、ナウニン・シュミードベルタのアルキーフ・フェア・エクスペリメンテレ・パソロジー・アンド・ファーマコロジー(Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.)、第195巻、第71~74ページ、1940年]かつコリアー(Collier)およびジェームス(James)により要性された方法により測定した(コリアー(Collier)、H.O.J.、J.A.ホルガーテ(Holgate)、M.シャハテル(Schachter))。モルモットにおけるプラジキニンの気管支収

縮作用、"プリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・ケモテラピー(Brit. J. Pharmacol.)"第15巻、第290頁、1960年]。

医薬を抗原注射の75分前に経口投与した。計算のために次式を使用した:

$$\text{気管支痙攣率} = \frac{b-a}{m-a} \times 100$$

b = 抗原注射後の気管支痙攣、トレーシング曲線からmmで測定。

m = 気管カニューレのアームを圧縮した場合のトレーシング曲線の最高高さ(mm)

a = 注射前のトレーシング曲線の高さ(mm)

気管支痙攣の阻止率(%)は、抗原適用の3分後に、医薬で前処理された群と、対照群との比較により計算された。

受動性感作モルモットにおいて抗原により誘発された気管支痙攣(Basp)の抑制

例	用量(mg/kg)	Baspの抑制(%)
3	0.1	88
7a	0.1	23
10	0.1	83
9	0.75	37
6	0.1	35
A	0.2	3

A = 1-(4-クロロベンジル)-4-[3-(3,4-ジメチル-2マリン-7-イル-オキシ)-プロピル]-ビペラシン

次の実施例で、本発明による方法を詳述する:

実施例に挙げられた化合物の他に、次のものが有利である:

1. 3-プロモメチル-7-*<3-<4-[*(4-クロロフェニル)メチル]*-1-ビペラジニル>プロポキシ>-4-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン*

1-ベンゾピラン-2-オン

2. 3-アミノメチル-7-*<3-<4-[*(4-クロロフェニル)メチル]*-1-ビペラジニル>プロポキシ>-4-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン*

3. 7-*<3-<4-[*(4-クロロフェニル)メチル]*-1-ビペラジニル>プロポキシ>-3-ジエチルアミノメチル-4-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン*

4. 7-*<3-<4-[*(4-クロロフェニル)メチル]*-1-ビペラジニル>プロポキシ>-3-メトキシメチル-4-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン*

5. 7-*<3-<4-[*(4-クロロフェニル)メチル]*-1-ビペラジニル-プロポキシ>-4-メチル-3-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン*

6. 7-*<3-<4-[*(4-クロロフェニル)メチル]*-1-ビペラジニル>プロポキシ>-3-シアノ-4-フェニルメチル-2H-1-*

-ベンゾピラン-2-オン

7. 7 - <3 - <4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>
- 4 - フェニルメチル - 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン - 3 - カルボン酸
ならびにそのエチルエステル、アミドおよびジエチルアミド

8. 4 - [(4-クロルフェニル)メチル] - 7 - <3 - <4 - [(4-クロルフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>
- 3 - シアノ - 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン

9. 4 - [(4-クロルフェニル)メチル] - 7 - <3 - <4 - [(4-クロルフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>
- 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン - 3 - カルボン酸
ならびにそのエチルエステル、アミドおよびジエチルアミド

10. 7 - <3 - <4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>

ル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>
- 3 - フェニルメチル - 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン - 4 - カルボン酸
ならびにそのアミド

11. 7 - <3 - <4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>
- 4 - ヒドロキシメチル - 3 - フェニルメチル - 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン

12. 7 - <3 - <4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>
- 4 - メトキシメチル - 3 - フェニルメチル - 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン

13. 3 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 7 - <3 - <4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>
- 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン - 4 - カルボン酸
ならびにそのエチルエステルおよびアミド

14. 3 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 7 - <3 - <4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>

- メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>
- 4 - ヒドロキシメチル - 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン

15. 3 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 7 - <3 - <4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>
- 3 - メチル - 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン - 4 - カルボン酸 - エチルエステル

実施例

例 1

7 - <3 - <4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>-
3 - メチル - 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン - 4 - カルボン酸 - エチルエステル

7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン - 4 - カルボン酸 - エチルエステル 10.5g (42ミリモル)、ブタノン 230ml および粉碎した無水炭酸カリウム 18.0g (130ミリモル) から成る懸濁液を 2 時間還流温度に保ち、冷却し、スパチュラ先

端量のロウ化カリウムを添加し、ブタノン 100ml および 3 - <4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロピルクロリド 13.3g (46ミリモル) から成る溶液を滴加する。引続き 1.6 時間還流温度に保つ。その後わずかに冷却し、なお温かいうちに吸引濾過し、濾液を蒸発濃縮する。残分をエーテルに溶解し、エーテル溶液を活性炭で処理し、濾過し再び蒸発濃縮する。粗塩を熱エタノール中に溶かし、2倍モル量のマレイン酸を添加し、冷却し、塩を吸引濾過し、エタノールから再結晶する。

収量: 175~176% の融点を有するジマー
レイシ酸塩 27.0g (理論値の 87%)
遊離塩基は 75% で溶融する (エタノール)。

これと同様にして、

a) 7 - <3 - <4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル>プロポキシ>-
3 - フェニルメチル - 2H - 1 - ベンゾピラン-2-オン - 4 - カルボン酸 - エチルエステル

が、

7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-4-カルボン酸-エチルエステルおよび

3-
<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロピルクロリドから
製造される。

例2

7-
<3-
<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロピキシ>3-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-4-カルボン酸

前述のエチルエステル(遊離塩基の形で)13.5g(27ミリモル)、エタノール50mlおよび2N NaOH 2.5mlから成る混合物を室温で3時間搅拌し、酢HClで酸性にし、真空中でわずかに濃縮する。その後、吸引濾過し、粗生成物を非常に希釈された塩酸から再結晶する。収量: 238-241°C(分解)の融点を有するジ塩酸塩11.8g(理論値の80%)。

例3

7-
<3-
<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロボキシ-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン

7-
<3-
<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロボキシ>3-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-4-カルボン酸ジ塩酸塩1.7g(3ミリモル)、無水トリエチルアミン0.98g(8.7ミリモル)および無水テトラヒドロフラン20mlから成る混合物を室温で30分間搅拌する。その後冷却し、内温-5~-10°Cでクロロゲンエチルエステル0.38g(3.5ミリモル)および無水テトラヒドロフラン10mlから成る溶液を滴加し、-5°Cで30分間反応させ、最後に沈殿したトリエチルアミンヒドロクロリドを水分適量下に吸引濾過する。滤液を+10°Cで、水素化ホウ素ナトリウム9.3g(2.5ミリモル)および水1.5mlから成る過濾液に滴加する。室

温で2時間搅拌し、引続き真空中で蒸発濃縮し残分に水および炭酸水素ナトリウム溶液から成る混合物を加える。次いで、酢酸エチルで数回抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に蒸発濃縮する。エタノールから再結晶した後、融点135°Cを有する塩基0.84g(理論値の59%)が得られる。ジ塩酸塩: 融点241°C(メタノール)。

例4

7-
<3-
<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロボキシ-3-メチル-4-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン

1.1-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノン18.1g(87.8ミリモル)、無水プロピオン酸23.5g(180.6ミリモル)およびプロピオン酸ナトリウム6.0g(6.25ミリモル)から成る混合物を8時間190°Cに加熱し、その後冷却しエタノールに溶かし、およびアンモニアを、強

いアルカリ性反応まで加える。30分間放置した後、2N HClで酸性にし、塩化メチレンで抽出する。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発し、残渣をトルオールから再結晶する。収量: 161~162°Cの融点を有する7-ヒドロキシ-3-メチル-4-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン9.9g(理論値の46%)。

2. 羰基化合物は、例1と同様にして、7-ヒドロキシ-3-メチル-4-トリフルオロメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オンと3-
<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロピルクロリドとの反応により得られる。

収量: ジ塩酸塩12.4g(理論値の54%)、融点: 260°C(分解)。

例5

例1と同様にして、7-ヒドロキシ-4-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-3-カルボン酸-エチルエステルおよび

a) 3- < 4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロピルクロリドから、

化合物 7 - < 3 - < 4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > - 4 - メチル - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸 - エチルエステル

収率：ジ塩酸塩 理論値の 83%

融点：245℃(分解)(含水エタノール)

b) 3- < 4 - [(2-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロピルクロリドから、

化合物 7 - < 3 - < 4 - [(2-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > - 4 - メチル - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸 - エチルエステルおよび

c) 3 - (4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピルクロリドから、

化合物 4 - メチル - 7 - < 3 - [(4-フェニ

ル - 1 - ピペラジニル] プロポキシ > 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸 - エチルエステル

がそれぞれ製造される。

例 6

例 1 と同様にして

7 - < 3 - < 4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > - 3 - シアノ - 4 - メチル - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オンが、

3 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オンと 3 - < 4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロピルクロリドとの反応により製造される。

収率：ジマレイン酸塩 理論値の 61%

融点：170~171℃(分解)(メタノール)。

例 7

例 2 と同様にして、相歯するエチルエステルの加水分解により、次のものが製造される：

a) 7 - < 3 - < 4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > - 4 - メチル - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸

収率：ジヒドロクロリド - モノヒドレート、融点 252~253℃(Z)(含水エタノール) 理論値の 70%

b) 7 - < 3 - < 4 - [(2-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > - 4 - メチル - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸

c) 4 - メチル - 7 - [3 - (4-フェニル-1-ピペラジニル)プロポキシ] - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸

d) 7 - < 3 - < 4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > - 4 - フェニルメチル - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸

がモノ塩酸塩として製造される。

融点：243~246℃、収率：理論値の 69%

%。

例 8

7 - < 3 - < 4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > - 4 - メチル - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸アミド

1 - 7 - < 3 - < 4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > - 4 - メチル - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸ジ塩酸塩 12.0g(22ミリモル)、無水クロロホルム 100ml およびチオニルクロリド 3.6g(0.3モル)から成る混合物を、4時間 60℃で搅拌し、その際濃厚な晶泥が形成する。一晩中放置した後、蒸発乾涸し、残渣を無水エーテルとともに搅拌する。吸引通過および乾燥した後、ジ塩酸塩の形で、7 - < 3 - < 4 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > - 4 - メチル - 2H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸クロリド 1.20g(理論値の

9.7% が得られる。

融点: 257~259°C。

2. 表記化合物は、液状アンモニア中へ酸塩化物を徐々に導入し、アンモニアを蒸発し去り、残渣を後処理することにより得られる。これを希アンモニア水で処理する。塩化メチレンで抽出し、有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。次いで、塩化メチレンを蒸発し去り、残渣をエーテル中に溶かし、塩化水素含有エーテルの添加によりジ塩酸塩が沈殿する。含水メタノールから再結晶した後、純度塩酸塩が64%の収率で得られる。

融点: 256~258°C。

この方法の別法は、酸塩化物を、液体アンモニア中にではなく、ジオキサンおよび液体アンモニア水から成る水冷混合物に入れ、相当に後処理することから成る。

この別法により、次のものが製造される:

a) 7-*<3-<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロポキシ>-4-フエニルメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-3-カルボン酸-ジエチルアミド*

3-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-4-カルボン酸アミド

例9

7-*<3-<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロポキシ>-4-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-3-カルボン酸-ジエチルアミド*

ジエチルアミン7.8g(107ミリモル)および無水テトラヒドロフラン30mlから成る氷冷溶液に、搅拌しながら、例8a)により得られた酸塩化物(ジ塩酸塩の形で)6.0g(107ミリモル)を少量毎加え、さらに2時間搅拌する。次いで蒸発濃縮し、蒸発残分をエタノール中に溶解し、塩化水素含有エーテルの添加により、ジ塩酸塩を沈殿させる。吸引濾過し、2N HCl 故多を含有するメタノールから再結晶した後、融点227~229°Cを有するジエチルアミドジ塩酸塩4.65g(理論値の73%)が得られる。

これと同様にして相当する酸塩化物およびジ

エチルアミンから、

融点228~230°Cを有する化合物7-*<3-<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロポキシ>-4-フエニルメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-3-カルボン酸-ジエチルアミド*が得られる。収率: 理論値の57%。

例10

7-*<3-<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロポキシ>-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン*

0~+5°Cの温度で、強力に搅拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム5g(1.30ミリモル)および水50mlから成る懸濁液中へ、例8a)により得られた酸塩化物(ジ塩酸塩の形で)5g(9ミリモル)を少量毎加え、その融強い泡立ちが生じる。引続き0°Cで1時間、室温でさらに1時間搅拌し、その後希HClを用いてpH4にする。沈殿する粘着性生成物を炭酸水素ナト

リウム溶液で処理する。塩化メチレンで抽出し有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン+メタノール19:1 vol.)により遊離塩基2.1g(理論値の52%)が得られ、そのジ塩酸塩は256°Cで溶融する(含水エタノールから)。

同様にして、相当する酸塩化物から次のものが製造される:

a) 7-*<3-<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロポキシ>-3-ヒドロキシメチル-4-フエニルメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン*

および

b) 4-[(4-クロロフェニル)メチル]-7-*<3-<4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロポキシ>-3-ヒドロキシメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン*。

例11

7- < 3 - < 4 - [((4 - クロロフェニル) メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > 4 - フエニル - メチル - 2 H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸 - エチルエステル a) 1 - (2 - ヒドロキシ - 4 - フエニル - メチルオキシ - フエニル) - 2 - フエニル - エタノン 20.0 g (63 ミリモル) 、メタン - ジカルボン酸 - ジエチルエステル 52.8 g (0.33 モル) およびカリウム - i. プトキシド 6.0 g (50 ミリモル) から成る混合物を 170°C で 30 分間攪拌し、次いで冷却し、トルオール中に溶解する。不溶物を分離し、シリカゲルで処理した後、溶液を蒸発する。結晶性残渣をリグロインで洗浄し、次いでシクロヘキサンまたは酢酸エチルから再結晶する。融点 117 ~ 118°C を有する、4 - フエニルメチル - 7 - フエニルメチルオキシ - 2 H - 1,1 - ペンゾピシン - 2 - オン - 3 - カルボン酸 - エチルエステル 21.0 g (理論値の 81%) が得られる。

b) a) により得られた生成物 20.0 g (48.3

ミリモル) を、エタノール 200 mL および無水テトラヒドロフラン 400 mL 中に溶解し、5% パラジウム活性炭 1 g を添加し、振とう器中で常圧で 24 時間水素添加する。放熱を吸引通過した後に蒸発濃縮し、結晶性残渣を熱酢酸エチル中へ溶かし、不溶物を分離する。リグロインを加え、生じる結晶を吸引通過し、トルオールから再結晶する。収量：融点 150 ~ 152°C を有する 7 - ヒドロキシ - 4 - フエニルメチル - 2 H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸 - エチルエステル 8.3 g (理論値の 53%) 。

c) b) により得られた生成物を例 1 と同様にして 3 - < 4 - [((4 - クロロフェニル) メチル] - 1 - ピペラジニル > プロピルクロリドと反応させることにより、73% の収率で表記化合物が、融点 220 ~ 223°C (含水エタノール) を有するジ塩酸塩として得られる。

例 12

7- < 3 - < 4 - [((4 - クロロフェニル)

メチル] - 1 - ピペラジニル > プロポキシ > - 4 - [((4 - クロロフェニル) メチル] - 2 H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸

a) 1 - (2, 4 - ジヒドロ - フエニル) - 2 - (4 - シクロフェニル) - エタノン 20.0 g (76 ミリモル) 、メタンジカルボン酸ジエチルエステル 105.6 g (0.66 モル) およびカリウム - i. プトキシド 10 g (89 ミリモル) から成る混合物を、約 10 分間約 210°C に加熱し、過剰のメタンジカルボン酸 - ジエチルエステルを留去する。淡赤色の晶泥が生じる。真空中で残留メタンジカルボン酸エチルを留去した後、希塩酸を加え、酢酸エチルを添加し結晶が溶解するまで攪拌する。有機相を分離し Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発濃縮する。シリカゲル / トルオールを用いて、全ての不溶物がカラムを去るまでクロマトグラフィーを実施し、次いで所望の生成物をエーテルを用いて、カラムから洗出する。蒸発およびエタノールから再結晶

した後、融点 167 ~ 169°C を有する、4 - [((4 - クロロフェニル) メチル] - 7 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ペンゾピラン - 2 - オン - 3 - カルボン酸エチルエステル 10.3 g (理論値の 38%) が得られる。

b) a) により得られた生成物を、例 1 と同様にして 3 - < 4 - [((4 - クロロフェニル) メチル] - 1 - ピペラジニル > プロピルクロリドと反応させることにより、表記化合物のエチルエステルがジ塩酸塩として得られる。収率：理論値の 73% 、融点： 228 ~ 229°C (含水エタノール) 。

c) 表記化合物は、b) により得られたエチルエステルを例 2 と同様にして 2 N NaOH およびエタノールから成る混合物を用いてケン化することにより得られる。ジ塩酸塩の収率：理論値の 65% 、融点： 245 ~ 248°C (含水アセトン) 。

例 13

例 8 、第 1 段と同様にして、相当するカルボ

ン酸から、クロロホルム中で塩化チオニルと反応させることにより、次の化合物が得られる：

7-₃-₄-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロボキシ>4-フェニルメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-3-カルボン酸クロリド、融点280~283℃のジ塩酸塩として。収率：理論値の92%ないしは7-₃-₄-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロボキシ>-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-3-カルボン酸クロリド、融点277~282℃のジ塩酸塩として。収率：理論値の97%。

例14

例8、別法a)と同様にして、相当するカルボン酸クロリドから次のものを製造した：

7-₃-₄-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロボキシ>-4-フェニルメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-3-カルボン酸アミド、融点185

~189℃のジ塩酸塩として。ジ塩酸塩1水和物は、169~173℃で溶解する。収率：理論値の72%。

ないしは

7-₃-₄-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-ビペラジニル>プロボキシ>-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2H-1-ベンゾピラン-2-オン-3-カルボン酸アミド、融点204~207℃(含水アセトン)のジ塩酸塩として。収率：理論値の69%。

例15

銅剤を製造した：各々の銅剤は、例1の化合物10%を含有する。銅剤は次の処方により製造した：

例1の化合物	10g
ラクトース	80g
でんぶん	29g
ステアリン酸マグネシウム	1g
前述の化合物を微細に粉碎し、ラクトースおよびでんぶんと混合した。混合物を、従来の方	

法で顆粒状にした。顆粒にステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を圧縮成形して0.128の密度重量を有する1000個の銅剤にした。

代理人弁理士矢野敬雄
(はか1名)



第1頁の続き

②發明者 ベーター・ノイベルト ドイツ連邦共和国ヴァインハイム・テレマンシユトラーセ

5

②發明者 アンドロニキ・レツシ
ユ ドイツ連邦共和国マンハイム1・ヴエルダーシュトラーセ
44